

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*ang. Granulomatosis with polyangiitis – GPA*) to pierwotne martwicze zapalenie naczyń krwionośnych charakteryzujące się występowaniem u chorych autooprzeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*ang. anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies – ANCA*). Jednymi z komórek odgrywającymi kluczową rolę w patogenezie GPA są granulocyty obojętnochłonne. Hipoteza mówiąca o roli ANCA oraz neutrofilów w patogenezie zapalenia zakłada, że cytokiny zapalne (TNF- $\alpha$ , IL-1) uwrażliwiają neutrofile na działanie ANCA, co z kolei prowadzi do pojawienia się na ich powierzchni proteinazy-3 (PR3) będącej obok mieloperoksydazy głównym antygenem dla ANCA. Skutkiem aktywacji neutrofilów jest ich degranulacja, uwalnianie reaktywnych form tlenu i wydzielanie substancji działających chemotaktycznie. Powoduje to uszkodzenie naczynia i wytworzenia ziarniny. Obecnie jednak niewiele wiadomo na temat molekularnych mechanizmów leżących u podstaw tych procesów. Jednym z czynników uczestniczących w tych procesach mogą być pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (*ang. Extracellular vesicles, EV*). EV stanowią heterogenną populację sferycznych struktur błonowych uwalnianych przez różnego rodzaju komórki, w tym komórki układu odpornościowego. Ich obecność stwierdzono w wielu płynach ustrojowych człowieka m.in. moczy, krwi, nasieniu czy płynie owodniowym. EV będąc nośnikami cząsteczek takich jak białka czy kwasy nukleinowe mogą odgrywać istotną rolę w komunikacji międzykomórkowej. Obecnie jednak niewiele wiadomo, na temat tego, jaka funkcję i w jaki sposób EV odgrywają w patofizjologii ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Dlatego też jednym z głównych celów projektu będzie próba oceny tych zjawisk. Projekt podzielony zostanie na 3 główne części. Część pierwsza poświęcona zostanie ocenie profilu miRNA/mRNA w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych izolowanych z osocza pacjentów z GPA. W części drugiej w celu izolacji EV produkowanych przez granulocyty, neutrofile izolowane od zdrowych dawców poddane zostaną stymulacji przeciwciałami IgG anty-PR3, a następnie oceniony zostanie ich profil ekspresji miRNA/mRNA. Natomiast w ostatniej części projektu główna uwaga zostanie skierowana na molekularne podstawy mechanizmów aktywacji komórek śródbłonna przez EV pochodzenie neutrofilowego.

Pomimo szybkiego rozwoju współczesnej medycyny oraz coraz lepszego zrozumienia wielu aspektów związanych z patofizjologią oraz leczeniem wielu chorób ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń nadal pozostaje chorobą, która stawia wiele trudnych wyzwań zarówno, w jeżeli chodzi o diagnostykę jak i leczenie. Obecnie stosowane schematy leczenia narażają pacjentów na występowanie szeregu efektów ubocznych oraz niestety cechują się niskim potencjałem podtrzymywania remisji. Fakt ten, w połączeniu z brakiem specyficznych i czułych markerów pozwalających na śledzenie postępów procesu leczenia powoduje, że wielu pacjentów leczonych jest w sposób niewystarczający lub niewłaściwy. Wydaje się zatem, iż lepsze zrozumienie patomechanizmów procesów zapalnych u pacjentów z GPA, ze szczególnym uwzględnieniem zrozumienia roli, jaką w procesach komunikacji międzykomórkowej pełnią pęcherzyki zewnątrzkomórkowe powinny być jednym z głównych działań w zakresie badań nad GPA. Pozwoli to w przyszłości na opracowanie nowych wydajniejszych procedur diagnostycznych oraz wytyczenie nowych potencjalnych celów terapeutycznych.